

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Юрасовой Елены Анатольевны на диссертационную работу Бебневой Тамары Николаевны «Клинико-патогенетические особенности заболеваний шейки матки у беременных», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. В последние десятилетия, на фоне крайне негативных демографических тенденций, охрана здоровья женщин Российской Федерации, равно как и парадигма безопасного материнства, обрели остроту, сопоставимую с проблемой национальной безопасности (Радзинский В.Е., 2017; Долгушина В.Ф. и соавт., 2018; Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., 2020). Сохранение здоровья женщин всех возрастов заявлено Правительством России как одна из целей российской «Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023-2030 годы». Особую актуальность для всех без исключения аспектов развития государства и общества в этой ситуации приобретает здоровье молодых женщин, формирующих репродуктивный потенциал нации - гарантию репликации поколений.

Среди гинекологических заболеваний, типичных для женщин детородного возраста, доля заболеваний шейки матки достигает 10-15%, причем, по данным большинства исследований, в их структуре преобладают воспалительные болезни (Андреева М.В., Захарова К.И., 2020; Shaki O., Chakrabarty B.K., Nagaraja N., 2018). Заболевания шейки матки в репродуктивном периоде жизни традиционно ассоциируются с инфекциями генитального тракта (Alfarraj D.A., Somily A.M., 2017; Chen Y. et al., 2019), рисками онкотрансформации (Амирханян А.С. и соавт., 2019; Пестрикова Т.Ю. и соавт., 2022), а также угрозой внутриутробной инфекции и завершения беременности до срока (Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2018; Smola S., 2019; He W. et al., 2022). Однако по всем этим позициям на уровне рекомендаций профессиональных сообществ для беременных существуют значительные контрарсии, в том числе касаясь ведения пациенток с папилломавирусной

инфекцией (ПВИ). Нет единого мнения относительно алгоритма оценки состояния микробиоты влагалища и цервикального канала, необходимости и кратности ВПЧ-тестирования, повторного цитологического исследования, критериев обоснованности биопсии шейки матки в период гестации. Не вполне ясен вклад болезней шейки матки в патогенез завершения беременности до срока, особенно при их сочетании с ПВИ.

Поэтому диссертационное исследование, цель которого состояла в улучшении диагностики и усовершенствовании тактики ведения беременных с заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией, несомненно, является актуальным и значимым для науки и клинической практики в масштабах страны. Многочисленность разноплановых исследований позволяет говорить о сформировавшемся научном направлении – акушерской цервикологии, и диссертационная работа Бебневой Тамары Николаевны занимает в нем достойное место.

Обоснованность и достоверность результатов, полученных автором. Работа имеет четкое внутреннее единство, которое нашло свое отражение уже в формулировке цели и подчиненных ей задач исследования. Все задачи, поставленные автором, соответствуют представленным выводам, которые концептуально сведены в положения, выносимые на защиту. Достоверность полученных результатов обоснована использованием комплекса современных высокоинформативных методов исследования, включая иммуногистохимические и математико-статистические, логичным построением дизайна исследования, предусматривающего три этапа – эпидемиологический, проспективный (сравнительное когортное исследование) и клинический, а также представленными в работе доказательствами репрезентативности исследуемой статистической совокупности на каждом этапе.

Эпидемиологическое исследование позволило автору установить частоту встречаемости заболеваний шейки матки и ПВИ в популяции беременных Московского региона (n=2620), доказать и описать взаимосвязь структуры заболеваний шейки матки и ВПЧ-инфекции в период гестации, особенности которой, как оказалось, формируют персональные риски для беременной. Углубленное

перспективное исследование (n=330) предусматривало определение спектра встречаемости в изучаемой когорте типов ВПЧ, в том числе высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), оценку вирусной нагрузки и выявление особенностей экспрессии белков Ki-67 и p16 и генов сигнальных путей пролиферации и апоптоза (*VEGF-A*, *TGF- β* , *BCL-2*, *BAG1*, *BAX*) в зависимости от состояния цервикального и вагинального микробиома и наличия ПВИ. Оценке микробиоты влагалища и цервикального канала у беременных с ВПЧ ВКР, их взаимосвязи и возможности коррекции нарушений биоценоза влагалища с позиции профилактики акушерского риска посвящен третий, клинический, этап исследования (n=128).

Все результаты, представленные в диссертации, имеют статистическую значимость, подтвержденную соответствующими методами анализа данных, причем последние полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским и клиническим исследованиям. Автором целенаправленно использованы многофакторные методы анализа, бинарная логистическая регрессия, ROC-анализ, что позволило подтвердить выдвинутые в ходе этапов работы научные гипотезы, на основе выявленных взаимосвязей углубить существующие представления о патогенезе заболеваний шейки матки у беременных, доказательно сформулировать выводы и положения, выносимые на защиту, обосновать практические рекомендации.

Научная новизна. Новизна результатов, представленных в диссертационной работе, не вызывает сомнений. Приоритетный характер носят сведения о встречаемости болезней шейки матки и ПВИ, особенностях структуры заболеваний шейки матки в период гестации, спектра типов ВПЧ и частоты выявляемости аномальных цитологических картин, полученные автором на репрезентативной выборке беременных. Абсолютная новизна отличает данные о предикторах риска наличия у беременной ВПЧ-инфекции, выявления в период гестации аномальных цитологических картин и завершения беременности до срока на фоне ПВИ. Автором разработаны три соответствующие модели прогноза, позволяющие стратифицировать контингент беременных в зависимости от наличия этих рисков.

Применительно к проблематике диссертации впервые результативно использован расширенный комплекс диагностических визуализирующих и лабораторных методов, в который, помимо рутинных, предусмотренных клиническими рекомендациями, вошли иммуноцитохимическое исследование, оценка экспрессии мРНК генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз, и оценка психологического статуса беременных.

Описана зависимость психологического статуса беременных с ПВИ от паритета, доказано, что эти пациентки имеют значимо более высокий уровень тревожности, как личностной, так и ситуативной.

Расширены представления о роли группы ВПЧ ВКР в патогенезе интраэпителиальных неоплазий низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL), с учетом их влияния на микробиоту цервикального канала и влагалища, доказано единство последней. Установлены взаимосвязи между спектром типов ВПЧ-инфекции и бактериями, типичными для бактериального вагиноза (БВ). Подтвержден патогенетический приоритет ВПЧ 16 типа, вирусная нагрузка которого тесно связана с уровнем экспрессии онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a, а также с экспрессией генов *VEGF-A* и *TGF- β* , контролирующих пролиферацию и клеточную дифференцировку, и генов белков *BCL-2* и *BAG1*, подавляющих апоптоз.

Впервые описаны гестационные особенности биотопа влагалища при ко-инфекции ВПЧ и вирусами простого герпеса. Показано, что носительство последних конкурентно связано с вирусной нагрузкой ВПЧ типов 31, 33, 39, 56 и 58, а влияние на бактериальную составляющую микробиоты влагалища минимально.

Получено подтверждение снижения риска завершения беременности до срока у пациенток с ПВИ и рецидивами БВ при достижении нормоценоза влагалища.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики. В результате проведенного исследования сформулирована клинко-патогенетическая концепция ведения беременности на основе стратификации женщин по факту наличия акушерского и пролиферативного рисков. Существенно

расширены представления о патогенезе прогрессии и, напротив, редукции интраэпителиальных поражений шейки матки, характерных для периода гестации, определены их предикторы: вирусная нагрузка ВПЧ 16 типа, экспрессия белков Ki-67 и p16/ink4a, а также экспрессия мРНК генов *VEGFA*, *TGF- β* , *BCL-2*, *BAG1*.

Показано, что ВПЧ-инфекция у беременных служит патогенетически значимым конфаундером, определяющим индивидуальный риск развития воспалительного процесса в тканях шейки матки и дисбиотических изменений цервикальной и вагинальной микробиоты, что формирует структуру болезней шейки матки как таковую, а также персональный риск завершения беременности до срока. Определенную ценность для клинической практики имеет и постулирование единства микробиоты цервикального канала и влагалища, несомненную – выявление патогенетического вклада конкретных типов ВПЧ в формирование нарушений микробиоценоза влагалища и их интегральное влияние на риски онкотрансформации.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинной тактики ведения беременных на основе выделения контингентов рисков наличия либо дебютной верификации ВПЧ-инфекции, обнаружения аномальных цитологических картин и завершения беременности до срока на фоне ПВИ. В качестве технического решения автор предлагает использовать разработанные математические модели, позволяющие на основе вербально выявляемых предикторов рассчитать прогноз наличия соответствующих рисков. Такой подход дает возможность обосновать необходимость использования дополнительных методов диагностики, а также мониторировать персональный риск и своевременно корректировать план ведения беременности и послеродового периода. Выделение группы риска преждевременного завершения беременности позволяет таргетно организовать профилактические мероприятия, включая специализированную психологическую помощь.

Полученные автором данные о распространенности и структуре заболеваний шейки матки и ПВИ среди беременных на примере Московского региона также представляют безусловный теоретический и практический интерес, поскольку дают

возможность прогнозировать требуемый объем и затратность скрининговых и лечебно-профилактических мер, необходимых для организации качественной акушерско-гинекологической помощи женщинам фертильного возраста на этапе прекоцепции и в период гестации с учетом акушерских и пролиферативных рисков.

Диссертация выполнена в рамках приоритетного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712). Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН на додипломном и последипломном этапах подготовки врачей, а также кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Результаты исследования в г. Москве внедрены в клиническую практику женских консультаций (филиала «Родильный дом №25» ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗМ), в масштабах страны – посредством издания атласа, содержащего раздел, посвященный особенностям интерпретации кольпоскопических картин в период гестации.

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 236 страницах компьютерного текста, оформление соответствует требованиям ГОСТ 7.0.11-2011. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей базу, дизайн, контингент и методы исследования, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, в котором содержатся выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 437 источников, в том числе 160 отечественных и 277 иностранных. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 28 рисунками.

Обзор литературы изложен в контраверсионном стиле, написан хорошим литературным языком, оригинально раскрывает грани решаемой проблемы.

Глава 2 включает описание методологии и дизайна выполненного исследования, методов, которые использовал автор, содержит критерии отбора пациенток и всю необходимую информацию, позволяющую оценить достоверность результатов.

Глава 3 посвящена результатам эпидемиологического исследования, в ходе которого установлено, что болезни шейки матки выявляются у 30,3% беременных, в том числе у 27,4% - воспалительные заболевания. ВПЧ в период гестации обнаруживаются у 26,0% женщин, LSIL/HSIL - у 2,5%. В этом разделе работы представлен медико-социальный портрет беременных с ПВИ: их средний возраст составляет 29 лет, это женщины, для которых типичны частая смена половых партнеров (4 и более за 3 последних года), практика незащищенных половых контактов и табакокурение. Каждая вторая имеет в анамнезе ИППП и воспалительные болезни половых органов.

В Главе 4 автор продолжает поиск взаимосвязей, определяющих риск заболеваний шейки матки и прогресса интраэпителиальных неоплазий у беременных. Получено подтверждение прогностического значения пяти персональных параметров для определения риска ПВИ: микоплазменная инфекция и аэробный вагинит в анамнезе, наличие вредных привычек (табакокурение, употребление алкоголя), коитархе до 19 лет, а также смена более 4 половых партнеров за 3 года. Разработана соответствующая прогностическая Модель 1.

Установлено, что наличие ВПЧ-инфекции у беременной повышает риск возникновения воспаления в тканях шейки матки в 4,4 раза, вероятность обнаружения ASCUS - в 7,3 раза, а LSIL/HSIL - в 9,8 раза. Значимым патогенетическим компонентом является снижение концентрации *Lactobacillus spp.* - если ее числовое значение становится ниже $5,4 \lg / 10^5$ клеток, вероятность верификации LSIL/HSIL возрастает до 80%.

Представлены данные об особенностях спектра типов ВПЧ, выявляемых в период гестации. Показано, что для беременных характерны типы ВПЧ 16 и 18 (суммарно - 43,9%), реже встречаются типы 31, 39, 51 и 52 (суммарно - 31,3%),

остальные – с частотой менее 6% каждый (суммарно – 23,7%). В среднем на одну беременную приходится 1,2 типа вируса. Более, чем каждая третья (34,1%) пациентка с ВПЧ имеет высокую вирусную нагрузку, которая максимальна для ВПЧ 16. Предиктором этого показана смена более 4 половых партнеров за последние 3 года.

Теоретический и практический интерес представляет подтверждение взаимосвязи между степенью тяжести диспластических изменений тканей шейки матки и выраженностью экспрессии белков Ki-67 и p16. Установлено, что вирусная нагрузка значимо более высока у пациенток при экспрессии онкомаркеров более 5 Ig ВПЧ ВКР/10⁵ клеток, что типично для группы ДНК ВПЧ ВКР А9, куда входит ВПЧ 16. Описаны характерные для LSIL и HSIL молекулярные профили.

В этой же главе представлены установленные различия экспрессии мРНК исследуемых генов в зависимости от степени интраэпителиальных поражений шейки матки. Показано, что инфекция ВПЧ 16 и наличие HSIL сопряжены с увеличением экспрессии генов *VEGFA* и *TGF- β* , и генов *BCL-2* и *BAG1*. Для LSIL характерна активация процессов неоангиогенеза (повышение экспрессии гена *VEGF-A*). Ко-инфекция ВПЧ и вирусами простого герпеса ассоциируется со снижением экспрессии генов *VEGF-A*, *TGF- β* и *BCL-2* по сравнению с моноинфекцией ВПЧ.

Заслуживают внимания и особой оценки особенности кольпоскопических картин шейки матки в период беременности, что отражено в положениях, выносимых на защиту. Описаны признаки, способствующие гипердиагностике интраэпителиальных поражений (выраженная реакция метапластического эпителия на воздействие 3% раствора уксусной кислотой, децидуализация стромы и воспалительная реакция) и их гиподиагностике (выраженное кровоснабжение шейки матки и выделение большого количества слизи). Показана роль кольпоскопии как метода, эффективного для диагностики HSIL, но требующего дополнительного обоснования для применения у конкретной пациентки.

В качестве технического решения проблемы снижения диагностической значимости цитологического метода исследования и возможных затруднений в

интерпретации результатов кольпоскопии, автором предложена модель прогноза риска обнаружения при беременности аномальных цитологических картин. Предикторами, его определяющими, являются аэробный вагинит в анамнезе, БВ в анамнезе, возраст старше 35 лет и смена более 4-х половых партнеров за 3 года.

С позиций конфаундерного влияния ПВИ на риски завершения беременности до срока весьма значимы данные, свидетельствующие об особенностях психологического статуса беременных с ВПЧ, у которых установлено увеличение риска личностной тревожности высокого уровня в 2,7 раза и риска развития ситуативной тревожности высокого уровня - в 4,4 раза. Установлено, что вектор тревожности двунаправлен: это персональный страх относительно возможности неблагоприятного исхода заболевания и опасения по поводу риска для ребенка.

В определенной степени уникальны результаты катамнеза у пациенток, имевших поражения шейки матки различной степени тяжести во время беременности. Автор показывает, что при проспективном наблюдении редукция интраэпителиальных поражений до NILM имела место у 47,4% пациенток. Установлено, что этот процесс предопределяло наличие LSIL и инфекции не-16 типами ВПЧ, при условии полной элиминации вирусов после родов либо снижении вирусной нагрузки в случае инфекции ВПЧ 16 типа. Редукция степени выраженности HSIL до LSIL (26,3% пациенток) оказалась возможна лишь при снижении вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа ниже $6,0 \text{ lg} / 10^5 \text{ кл}$.

В Главе 5 представлены результаты клинического этапа исследования. Автором установлено, что риск потери беременности на фоне ПВИ в 6 раз превышает таковой у условно здоровых женщин и потенциально управляем, поскольку достижение нормоценоза в результате лечения значимо снижает риск преждевременного завершения беременности, вплоть до уровня, присущего беременным без ВПЧ и БВ.

Описаны предикторы риска завершения беременности до срока на фоне ПВИ, а именно: самопроизвольный выкидыш в анамнезе, рецидивирующий дисбиоз влагалища в анамнезе, а также сохраняющийся дисбиоз влагалища после

проведенного курсового лечения. Для прогноза риска самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов на фоне ПВИ рассчитана Модель 3.

В Обсуждении результатов автор подробно анализирует полученные результаты с позиции клинициста, сопоставляя их с данными аналогичных исследований и точкой зрения других авторов. Текст изложен в дискуссионном плане со ссылками на литературные источники. Ознакомление с этим разделом диссертации создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, способном к разработке результативных путей решения актуальных научных проблем, важных для клинической медицины.

Заключение содержит выводы и практические рекомендации, отражающие аспекты использования на практике теоретических положений клинко-патогенетической концепции рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией у беременных. Освещены перспективы дальнейшей разработки темы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Автор имеет 91 научную публикацию, из них по проблематике диссертации - 64 печатные работы, в том числе: 27 статей в журналах, индексируемых в базе Scopus, 22 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, является автором дважды изданного атласа по практической кольпоскопии, соавтором двух монографий. Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на 20 всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Содержание автореферата полностью отражает содержание и основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Однако в рамках научной дискуссии хотелось бы задать вопрос: Как Вы считаете, может ли обязательная вакцинация девочек от ПВИ изменить ситуацию в отношении негативного влияния ВПЧ на течение беременности и пролиферативный потенциал тканей шейки матки в период гестации?

Заключение. Диссертационное исследование Бебневой Тамары Николаевны «Клинко-патогенетические особенности заболеваний шейки матки у беременных»

является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы - улучшения диагностики и исходов лечения заболеваний шейки матки у беременных, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Бебнева Тамара Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология), доцент

Е.А. Юрасова

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Е.Ю. Животова

Подписи профессора Юрасовой Е.А. и доцента Е.Ю. Животовой удостоверяю:
Ведущий специалист по кадрам группы по учету кадров
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

Т.Г. Ваганова

680000, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ,
Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35. Тел. +7
(4212) 30-53-11. E-mail: rec@mail.fesmu.ru, <http://www.fesmu.ru/>

14.06.2024